

# Lecture critique de l'essai TITAN

*Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study*



Auteur

Maurice PÉROL

Département de  
Cancérologie Médicale,  
Centre Régional de Lutte  
Contre le Cancer  
Léon Bérard  
maurice.perol@lyon.  
unicancer.fr

## Résumé

L'essai TITAN est une étude randomisée de phase III visant à démontrer la supériorité en termes de survie de l'erlotinib sur une chimiothérapie de seconde ligne par pémétrexed ou docétaxel chez des patients en progression sous chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne. L'essai a dû être interrompu faute de recrutement, montrant une survie similaire avec l'erlotinib ou la chimiothérapie. Cette étude fondée sur une hypothèse optimiste de supériorité de l'erlotinib s'avère donc statistiquement négative, résultat qui n'aurait pas été modifié avec un recrutement conforme aux attentes. La différence entre les deux traitements réside surtout dans le profil de tolérance, avec moins d'événements indésirables graves sous erlotinib. L'étude ne comporte pas de biais majeur mais ne permet pas de conclure à l'équivalence entre les deux traitements, les données de survie sans progression étant par ailleurs numériquement en faveur de la chimiothérapie. L'analyse des biomarqueurs ne permet pas de conclure formellement à l'impact négatif des mutations de K-ras sur l'activité de l'erlotinib, ni à la similarité d'effet de l'erlotinib et de la chimiothérapie en cas de statut EGFR sauvage. L'essai confirme surtout la sévérité du pronostic de ces patients en progression sous chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne et le faible niveau d'activité des traitements de 2<sup>e</sup> ligne.

## Rationnel de l'essai

L'erlotinib, inhibiteur réversible spécifique de l'activité tyrosine-kinase (TKI) de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) a obtenu son autorisation d'emploi en seconde ou troisième ligne dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés à la suite des résultats de l'essai BR21 publiés en 2005<sup>[1]</sup>. Cette étude réalisée chez des patients jugés inéligibles pour recevoir une chimiothérapie a montré que l'erlotinib prolongeait significativement la survie comparativement à un placebo (gain de 2 mois sur la médiane), avec un bénéfice clinique sous la forme d'un retard à l'aggravation des symptômes liés au cancer pulmonaire. Après la mise en évidence ultérieure du rôle déterminant des mutations activatrices de l'EGFR dans l'activité des EGFR TKIs, l'utilisation de l'erlotinib en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne a soulevé les questions de son activité en l'absence de mutation (EGFR sauvage) et de sa comparaison avec la chimiothérapie de référence en 2<sup>e</sup> ligne fondée sur une monothérapie par pémétrexed ou docétaxel. L'essai TITAN<sup>[2]</sup> a été requis par la *Food and Drug Administration* après l'AWM de l'erlotinib pour valider son activité en 2<sup>e</sup> ligne comparativement à la chimiothérapie ; la question de cette comparaison en situation d'EGFR sauvage n'a pas été directement posée lors de la conception de l'essai, en l'absence à l'époque de certitude sur le rôle essentiel des mutations de l'EGFR.

## Abstract

*TITAN is a phase III randomized study which aim was to demonstrate the superiority of erlotinib over second-line chemotherapy with pemetrexed or docetaxel in patients with progressive disease during first-line chemotherapy; overall survival was the primary endpoint. The trial was stopped before completion of accrual and showed a similar overall survival for patients treated with either erlotinib or chemotherapy. The study was based on a non-realistic hypothesis of a survival benefit with erlotinib and completion of recruitment would not have changed the result. Differences between erlotinib and chemotherapy mainly lie in tolerance profile with less serious adverse events with erlotinib. No major bias can be found in this study which results cannot allow to conclude to the equivalence between erlotinib and chemotherapy, even less since progression-free survival favors chemotherapy. Biomarkers analysis cannot demonstrate the negative impact of K-ras mutations on erlotinib efficacy, neither the equivalence of chemotherapy and erlotinib in case of EGFR wild-type. The main conclusion is that prognosis of patients with progressive disease during first-line chemotherapy remains very poor, with a very low level of efficacy of second-line therapy.*

## Principaux résultats de l'essai TITAN

### Design, patients et méthodes

L'essai TITAN a été conçu, conduit et interprété par Hoffman-La Roche, promoteur de l'essai. Le socle de l'essai était commun avec celui de l'essai Saturn (**figure 1**) évaluant l'erlotinib en maintenance. Les patients dont la maladie progressait d'emblée sous un doublet à base de platine étaient éligibles pour l'essai TITAN alors que les patients avec une maladie contrôlée étaient inclus dans l'essai Saturn.

Les critères d'éligibilité de TITAN étaient larges, autorisant l'inclusion des patients ayant un *Performance Status* (PS) de 0 à 2. Les patients étaient randomisés entre un traitement par erlotinib 150 mg/jour ou une chimiothérapie par docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) ou pémétrexed (500 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) à la discrétion des investigateurs, avec une stratification sur le stade (IIIB versus IV), le PS (0-1 versus 2), le tabagisme et la région d'origine. L'utilisation du pémétrexed n'était pas à l'époque conditionnée par l'histologie non-épidermoïde. Le critère principal de jugement était la survie et les critères secondaires la survie sans progression (SSP), la réponse au traitement, la qualité de vie, la tolérance et l'interaction éventuelle entre l'effet de l'erlotinib et l'expression de l'EGFR en immunohistochimie (IHC). La disponibilité d'un échantillon tumoral était obligatoire à l'inclusion, avec une

### Mots clés :

CBNPC,  
seconde ligne,  
chimiothérapie,  
erlotinib,  
EGFR.

### Keywords :

NSCLC,  
erlotinib,  
second-line,  
chemotherapy,  
EGFR.

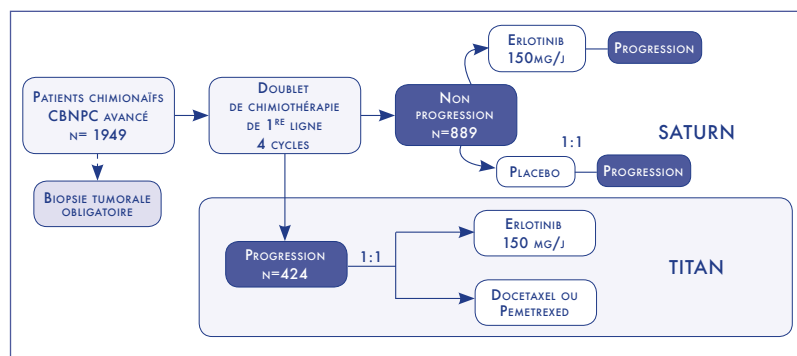


Figure 1 : Design des essais TITAN et SATURN

étude des biomarqueurs hiérarchisée de la façon suivante : expression de l'EGFR en IHC, nombre de copies du gène de l'EGFR par FISH, recherche par séquençage des mutations de KRAS puis de l'EGFR ; cette hiérarchie explique que tous les biomarqueurs n'aient pu être simultanément étudiés chez tous les patients. Le plan statistique testait l'hypothèse d'une supériorité de l'erlotinib sur la chimiothérapie avec un Hazard Ratio (HR) cible de 0,80, nécessitant l'inclusion de 648 patients avec un risque à bilatéral à 5 % et une puissance de 80 %. L'essai a dû s'arrêter par défaut de recrutement en février 2010 après l'inclusion de 424 patients ; le maintien de la même hypothèse de supériorité de l'erlotinib sur la chimiothérapie a de ce fait réduit la puissance à 60 %.

### Résultats de l'essai TITAN

Les caractéristiques des patients ont été bien réparties entre les deux bras, avec 85 % de caucasiens, 20 % de patients ayant un PS à 2, 50 % d'adénocarcinomes, 36 % de carcinomes épidermoïdes et 17 % de non-fumeurs. Parmi les 221 patients traités par chimiothérapie, 116 ont reçu du docétaxel et 105 du pémétrexed. L'analyse de la survie globale, critère principal de jugement, montre l'absence de supériorité de l'erlotinib sur la chimiothérapie, avec une médiane respectivement à 5,3 mois et 5,5 mois (HR 0,96 [0,78-1,19]). L'analyse réalisée après exclusion de 30 patients ayant un carcinome épidermoïde traité par pémétrexed dans le bras chimiothérapie ne modifie pas le résultat. Aucun facteur clinique n'interagit significativement avec la comparaison erlotinib-chimiothérapie. Le taux de réponses est de 7,9 % avec l'erlotinib et de 6,3 % avec la chimiothérapie. L'analyse de la SSP s'avère non significativement en faveur de la chimiothérapie (médiane à 6,3 et 8,6 semaines respectivement pour l'erlotinib et la chimiothérapie, HR 1,19 [0,97-1,46]). L'étude du temps jusqu'à aggravation des symptômes ou détérioration de la qualité de vie donne des résultats similaires à ceux de la SSP. L'analyse des biomarqueurs a privilégié l'IHC d'où un résultat disponible chez environ seulement 40 % des patients pour la recherche de mutations de l'EGFR. Le niveau d'expression de l'EGFR en IHC n'impacte aucunement la comparaison d'activité de l'erlotinib et de la chimiothérapie en termes de SSP ou de survie. Le nombre des patients ayant une mutation de l'EGFR s'avère trop faible pour tirer une quelconque conclusion ; seule la présence d'une mutation de K-ras influence le résultat de la comparaison erlotinib-chimiothérapie avec une forte tendance en faveur de la chimiothérapie pour la SSP et la survie en présence d'une mutation de K-ras.

Le profil de tolérance apparaît clairement différent entre les deux modalités thérapeutiques et conforme aux attentes, avec une réduction du nombre des événements indésirables graves

en relation avec le traitement en faveur de l'erlotinib (1 % versus 7 % avec la chimiothérapie).

La conclusion tirée par les auteurs est qu'il n'y a pas de différence en termes de SSP ou de survie entre l'erlotinib et la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne, que les résultats apparaissent homogènes au sein des différents sous-groupes cliniques ou biologiques de patients, notamment pour les patients ayant un statut EGFR sauvage et que les différences s'inscrivent essentiellement en faveur de l'erlotinib au niveau du profil de tolérance, conditionnant le choix entre les deux modalités thérapeutiques.

### Validité interne de l'essai : le résultat de l'essai est-il réel et fiable ?

Plusieurs remarques peuvent être faites sur le plan méthodologique. L'absence de randomisation dans le bras contrôle entre le pémétrexed et le docétaxel ne permet pas d'analyse des comparaisons erlotinib-docétaxel et erlotinib-pémétrexed. Les critères de stratification sont très nombreux car prenant en compte la région d'origine ; la stratification sur l'ethnie aurait permis de réduire le nombre de strates et d'intégrer le facteur « histologie » aux facteurs de stratification. L'absence de précision du délai entre la fin de la chimiothérapie d'induction et le début effectif du traitement de seconde ligne peut également constituer un biais, notamment en raison de la nécessité d'une prémédication préalable à l'administration du pémétrexed dans le bras contrôle, pouvant retarder la mise en route de la chimiothérapie par rapport à celle de l'erlotinib.

Le plan d'analyse statistique est très classique, avec le choix logique de la survie comme critère principal de jugement en situation de seconde ligne chez des patients ayant un mauvais pronostic. L'hypothèse de supériorité testée est néanmoins très optimiste (HR cible à 0,80) car si la progression sous chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne est prédictive d'une survie courte sous chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne<sup>[3]</sup>, l'analyse en sous-groupe de l'essai BR21 en fonction de la réponse à la chimiothérapie préalable montre également l'absence de bénéfice de survie avec l'erlotinib par rapport au placebo en cas de progression de la maladie<sup>[1]</sup>. Un essai de non-infériorité aurait été plus logique mais aurait nécessité un nombre beaucoup plus conséquent de patients. La perte de puissance de l'essai du fait d'un recrutement incomplet et le caractère initialement très optimiste de l'hypothèse impliquaient une très forte probabilité d'essai négatif sur son critère principal de jugement. Il est cependant vraisemblable qu'un recrutement complet conforme au plan initial n'aurait pas modifié le résultat.

Les résultats de l'étude n'apparaissent globalement pas entachés de biais majeurs mais leur interprétation demeure discutable. La répartition des principaux facteurs pronostiques entre les deux bras est globalement équilibrée mais il est difficile de juger de la répartition des facteurs pronostiques ou prédictifs moléculaires du fait du relatif faible nombre d'échantillons analysables. Les données d'efficacité en termes de SSP et de temps jusqu'à aggravation des symptômes s'inscrivent plutôt en faveur de la chimiothérapie même si ces différences n'atteignent pas le seuil de signification statistique. L'analyse de la survie doit tenir compte des traitements ultérieurs, favorisant le bras erlotinib (40 % de cross over contre 20 % dans le bras chimiothérapie). L'étude s'avère donc négative sur son critère principal de jugement, ne démontrant pas de bénéfice de survie avec l'erlotinib comparativement à la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne ; ces données ne permettent en aucun cas de conclure ni à la non-infériorité, ni à l'équivalence des deux traitements.

La conclusion de l'absence de différence d'efficacité entre les deux traitements est donc erronée sur le plan statistique même si les courbes de survie apparaissent clairement similaires. De plus, le *cross over* non négligeable entre les deux bras nécessite de prendre en compte la SSP, numériquement en faveur de la chimiothérapie. L'analyse des biomarqueurs est malheureusement décevante en raison d'une hiérarchie d'analyse *a posteriori* inappropriée, ne permettant pas de valider formellement le rôle de l'erlotinib en 2<sup>e</sup> ligne en cas de tumeur avec EGFR sauvage mais suggérant seulement l'impact négatif des mutations de K-ras sur l'activité de l'erlotinib.

### Cohérence externe de l'essai

La validité externe de l'essai TITAN peut être analysée à deux niveaux, d'une part en mettant en perspective ses résultats avec ceux des autres essais ayant comparé l'erlotinib à la chimiothérapie en 2<sup>e</sup> ligne, d'autre part au niveau de l'impact des mutations de K-ras sur l'activité de l'erlotinib.

L'étude du *Hellenic Oncology Research Group* (HORG) a comparé l'erlotinib au pémétrexed dans une population de patients non sélectionnés avec pour objectif principal de démontrer un bénéfice en faveur du pémétrexed sur le temps jusqu'à progression (TTP)<sup>(4)</sup>. Le TTP s'avère similaire dans les deux bras (respectivement de 2,7 mois et de 3,6 mois pour le pémétrexed et l'erlotinib, mais significativement supérieur pour l'erlotinib en cas de cancer épidermoïde, traduisant l'absence d'efficacité du pémétrexed dans ce type histologique. La survie est également similaire avec les deux options thérapeutiques. Le profil de tolérance est conforme aux données antérieures avec une toxicité cutanée prédominante pour les patients traités par erlotinib et hématologique pour les patients recevant du pémétrexed<sup>(4)</sup>. Le point faible de cet essai est l'absence de données relatives aux biomarqueurs de la voie de l'EGFR (EGFR et K-ras). Les résultats préliminaires d'un second essai comparant en seconde ligne l'erlotinib au docétaxel chez des patients sélectionnés sur un statut EGFR sauvage ont été récemment rapportés<sup>(5)</sup>. Seuls les résultats concernant la SSP sont actuellement disponibles, le critère de jugement principal étant la survie. L'étude montre un bénéfice significatif de SSP en faveur du docétaxel (médiane à 3,4 mois contre 2,4 mois avec l'erlotinib ; HR 0,69 IC 95 % [0,52-0,83]), le taux de réponses objectives étant également en faveur de la chimiothérapie (13,4 % contre 2,2 %)<sup>(5)</sup>. Cependant, on ne connaît pas précisément dans cet essai la méthodologie d'évaluation de la SSP, qui reste un critère de jugement

secondaire. Globalement, les données de ces deux études sont assez concordantes avec les résultats de l'essai TITAN, montrant un léger avantage en termes de taux de réponse et de SSP en faveur de la chimiothérapie par rapport à l'erlotinib en cas de statut EGFR sauvage, sans impact sur la survie, le profil de tolérance étant à l'avantage de l'erlotinib en ce qui concerne les toxicités sévères. Les tumeurs ayant un statut EGFR sauvage peuvent être divisées en deux catégories selon la présence ou non d'une mutation de l'oncogène K-ras. Plusieurs études ont montré l'absence de réponse à l'erlotinib en cas de mutation de K-ras<sup>(6)</sup> ; l'impact de ces mutations en termes de SSP ou de survie est plus discutable avec des résultats contradictoires dans les deux essais comparant l'erlotinib à un placebo (impact globalement négatif sur la survie dans l'essai BR21<sup>(1)</sup>, absence d'impact sur la SSP avec l'erlotinib en maintenance dans l'essai Saturn<sup>(7)</sup>). Dans le cadre de la comparaison docétaxel-erlotinib en 2<sup>e</sup> ligne chez des patients EGFR sauvage, les mutations de K-ras n'ont aucune influence sur la SSP<sup>(5)</sup>, contrairement aux données de l'essai TITAN<sup>(2)</sup>.

### Pertinence clinique et extrapolation des résultats pour la pratique

L'essai TITAN est la seule étude de phase III s'adressant au sous-groupe des patients dont la maladie progresse d'emblée malgré une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne comportant un sel de platine. Ses résultats confirment la sévérité du pronostic de ces patients, avec une médiane de survie de l'ordre de 5 mois, quelle que soit l'option thérapeutique choisie, erlotinib ou monochimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne. Dans ce contexte, le choix du traitement de ces patients va majoritairement reposer sur les différences en termes de profil de tolérance. L'utilisation des biomarqueurs de la voie de l'EGFR peut constituer une aide à la sélection de la meilleure option thérapeutique, même si l'essai TITAN ne permet pas de conclure formellement à l'équivalence d'activité entre la chimiothérapie et l'erlotinib en cas d'EGFR sauvage, ni à l'impact négatif de la présence d'une mutation de K-ras sur l'action de l'erlotinib. D'une manière générale, l'efficacité des traitements de seconde ligne dans le CBNPC avancé demeure modeste<sup>(8)</sup>, avec un bénéfice de survie dépendant essentiellement de la stabilisation de la maladie ; l'urgence d'un progrès thérapeutique en 2<sup>e</sup> ligne est évidente, progrès qui sera probablement issu d'une meilleure personnalisation des traitements en fonction des voies de croissance et de survie qu'emprunte la tumeur lors de sa ré-évolution.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
2. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 300-8.
3. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 453-60.
4. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK et al. Pemetrexed compared with erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 7519).
5. Garassino MC, Martelli O, Bettini A et al. Tailor: A phase III comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type EGFR. *J Clin Oncol* 2012; 30: (suppl; abstr LBA7501).
6. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962-72.
7. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 4113-20.
8. Di Maio M, Lama N, Morabito A, et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer* 2010; 46: 735-43.